

Bactériothérapie Locale

PAR LE

Bactériophage

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 4 avril 1935

PAR

HENRI THIBAIRENQ

Né à Coursan (Aude) le 8 novembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. BOUDET, professeur, *président*.
MARGAROT, prof.
BOULET, agrégé.
CARRERE, agrégé.

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
Rue Jardin-Martel
MONTPELLIER

1935

BACTERIOTHERAPIE LOCALE
PAR LE
BACTERIOPHAGE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 28

Bactériothérapie Locale

PAR LE

Bactériophage

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 4 avril 1935

PAR

HENRI THIBAIENQ

Né à Coursan (Aude) le 8 novembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. BOUDET, professeur, *président*.

MARGAROT, prof.

BOULET, agrégé.

CARRERE, agrégé.

} *Assesseurs*

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

Rue Jardin-Martel

MONTPELLIER

1935

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie
Histologie
Physiologie
Chimie biologique et médicale
Physique médicale
Anatomie pathologique
Microbiologie
Pathologie et thérapeutique générales
Thérapeutique et matière médicale
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Pathologie médicale et clinique propédeutique
Clinique médicale
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale
Clinique des maladies mentales et nerveuses
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge
Clinique de dermatosyphiligraphie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique des maladies des voies urinaires
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Matière médicale (Ch. de c.)
Radiologie (Ch. de c.)
Anatomie (Ch. de c.)
Histologie (Ch. de c.)

MM.

J. DELMAS
TURCHINI
HEDON
CRISTOL
PECH
GRYNFELT
LISBONNE
BOSC
BOUDET
PUECH
CARRIEU
GAUSSEL
GIRAUD
VIRES, assesseur.
RIMBAUD
MASSABAU
RICHE
P. DELMAS
EUZIERE, doyen
LEENHARDT
MARGAROT
ETIENNE
JEANBRAU
LAPEYRE
VILLARD
TERRACOL
CABANNES
LAMARQUE
LAUX
GRANEL

Honorariat

Doyen honoraire: M. MAIRET

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, VALLOIS
FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE

Chargés de cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBETAN ag. libre
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	D ^r WATON

Agrégés en exercice

		MM. AIMES
		MOURGUE-MOLINES.
		GUIBAL
		ROUX
		COLL DE CARRERA
		CARRERE
MM. BOULET	Chirurgie....	
PAGES		
JANBON	Obstétrique..	
BAUMEL	Bactériologie.	
VIDAL		

Examineurs de la thèse

MM. BOUDET, prof., *président.* MM. BOULET, agrégé.
MARGAROT, prof. CARRERE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

H. T.



A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES AMIS

H. T.

BACTERIOTHERAPIE LOCALE

PAR LE

BACTERIOPHAGE

INTRODUCTION

Depuis la découverte de d'HÉRELLE, de nombreuses études ont été faites sur l'emploi du bactériophage en thérapeutique. Il nous a paru intéressant d'étudier particulièrement les applications locales du bactériophage.

Dans une première partie, après un historique de la question, nous rappellerons sommairement les notions actuelles sur le bactériophage et son action thérapeutique.

Dans la seconde partie, nous étudierons le principe et le mécanisme de la bactériophagothérapie locale et nous rapporterons les résultats d'observations que nous avons pu recueillir ou qui nous ont été communiquées.

PREMIÈRE PARTIE

I. — HISTORIQUE

D'HÉRELLE, en 1917, annonce que chez un convalescent de dysenterie bacillaire il avait pu obtenir, en filtrant les selles du sujet sur bougie Chamberland, une substance capables de lyser en quelques heures une culture de bacilles de Shiga. En ajoutant une goutte de la culture lysée à une culture récente en bouillon de bacille de Shiga, la lyse s'obtenait à nouveau en quelques heures. En continuant l'expérience en série, la lyse se produisait de plus en plus rapidement à chaque passage successif.

D'HÉRELLE attribua cette action lytique à un microbe invisible et filtrant, se multipliant aux dépens de la substance des bactéries vivantes (d'où son nom de « Bactériophage »), et indéfiniment cultivable en série, *in vitro*, sous sa forme filtrante, en lysant la culture microbienne où il se développe.

Quelques auteurs avaient déjà entrevu le phénomène décrit par D'HÉRELLE :

HANKIN signale l'action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibrion cholérique, action qui persiste après filtration mais disparaît par ébullition.

TWORT décrit en 1915 un phénomène de transformation

vitreuse de cultures de staphylocoques, phénomène transmissible en série, détruit à 60°.

HAFFKINE constate la clarification, en quelques heures, de cultures de bacilles pesteux en bouillon.

ELIAVA trouve dans l'eau de la rivière Koura le principe lysant du vibron cholérique.

HOWARD signale l'action lytique de certains sérums de typhiques, et GILDMEISTER des faits qu'il rapporte plus tard au phénomène de d'HÉRELLE.

Mais ce n'est qu'à la suite des communications de d'HÉRELLE que les bactériologistes se mettent à l'étude du phénomène qu'il a décrit et de l'ultramicrobe « Bactériophage » auquel il attribue ce phénomène. Dès 1921, des controverses s'élèvent: BORDET et CIUCA attribuent d'abord à TWORT la priorité de la découverte, puis c'est la nature même du Bactériophage qu'ils mettent en cause; ce qui est pour d'HÉRELLE un être vivant doué de toutes les caractéristiques des êtres vivants, n'est pour BORDET et CIUCA qu'une diastase d'origine bactérienne: les microbes s'autolysent après avoir subi une viciation nutritive au contact des leucocytes de la défense; cette viciation est contagieuse et héréditaire.

KABESHIMA avait déjà en 1920 nié l'existence du bactériophage et fait intervenir une réaction de défense de l'organisme qui produirait un catalyseur transformant en diastase lysante une prodiastase préformée dans le microbe infectant.

DERR, en 1922, met en cause une toxine étrangère à la bactérie, mais régénérée par les bactéries malades. SEIFFERT attribue aussi la lyse à un élément étranger à la bactérie.

À la même époque, LISBONNE, CARRÈRE et BOULET émettent la théorie de la libération en avalanche des lysines normales, à laquelle on peut rapporter les conceptions de WEIN-

BERG et AZAR, PICO, DAVISON, KRAUS et GOMEZ, DA COSTA CRUZ, LEDDINGHAM.

BAIL, dans sa théorie du « splitter », suppose que les microbes reviennent à une forme filtrante.

Actuellement, le problème du bactériophage est encore entier, et si nous pouvons relever pour et contre la théorie de d'HÉRELLE des arguments très séduisants, nous devons constater qu'aucune des hypothèses en présence ne paraît être appuyée sur des arguments assez décisifs pour éliminer les autres.

II. — LE BACTERIOPHAGE

Si le bactériophage a été trouvé pour la première fois chez un convalescent, on a pu l'obtenir aussi chez des sujets sains et aux dépens de diverses substances : DUMAS l'a trouvé dans la terre, dans l'eau de rivière (Seine), dans l'eau de conduite. BECKERICH et HAUDUROY l'ont également trouvé dans la terre et dans l'eau (ILL à Strasbourg), d'HÉRELLE dans l'eau de la Méditerranée, BACHMAN dans l'eau de puits. On pourra trouver du bactériophage partout où il pourra y avoir eu contact avec des déjections d'hommes ou d'animaux sains ou malades.

Le phénomène de d'Hérelle :

Nous avons vu comment d'HÉRELLE avait obtenu le « bactériophage » en filtrant les selles d'un convalescent de dysenterie. C'est à partir de ce filtrat qu'il a pu produire, en milieu liquide ou solide, le phénomène qui porte son nom.

En milieu liquide : Une culture jeune en bouillon du microbe pathogène estensemencée avec quelques gouttes de filtrat des selles prélevées vers la fin de la maladie. En

trois ou quatre heures la culture devient absolument claire, il y a eu lyse, destruction totale des germes, si la souche de principe bactériophage était très active. Avec un bactériophage moins actif, la lyse peut être « retardée », elle ne se produit qu'après quelques jours. Quelquefois on observe le phénomène des « ondes successives » : quand l'éclaircissement est presque complet, en laissant le tube à l'étuve, on voit apparaître une seconde culture microbienne bientôt suivie d'un second éclaircissement, pour aboutir finalement à la lyse complète.

Sur milieu solide : Si l'on ensemence un tube de gélose avec un mélange bactéries + bactériophage, on constate après 24 heures d'étuve que le tube est resté stérile. Si l'on avait ensemencé avec un bactériophage moyennement actif, on aurait pu noter, après 24 heures d'étuve, au milieu d'une culture bactérienne normale des colonies isolées de bactériophage sous forme de « plages claires ». Ces plages claires renferment bien du bactériophage puisqu'en les touchant avec un fil de platine stérile qu'on porte ensuite dans un tube de bouillon contenant une culture microbienne jeune, on obtient la lyse de cette culture. D'HÉRELLE a pu établir à l'aide de ces plages claires un procédé de numération du bactériophage.

Après avoir étudié macroscopiquement le phénomène de d'HÉRELLE, l'examen à l'ultra-microscope nous montre l'apparition de fins granules dans les bacilles soumis à l'action du bactériophage depuis une heure environ, puis les bacilles se gonflent, éclatent et libèrent les granules qui disparaissent ensuite complètement. En dehors du moment de la production de la lyse, l'examen à l'ultra-microscope du principe lytique ne montre absolument rien.

La lyse transmissible en série.

D'HÉRELLE avait montré dans son expérience fondamentale que quelques gouttes du filtrat de la première culture lysée pouvait en lyser une deuxième; quelques gouttes du filtrat de cette deuxième culture pouvait en lyser une troisième, et ainsi de suite indéfiniment. L'action lytique devient même plus forte avec les séries suivantes.

Les cultures secondaires.

En laissant quelques jours à l'étuve une culture lysée, on peut constater l'apparition d'un trouble marquant le développement de germes n'ayant pas subi ou ayant résisté à l'action du principe bactériophage (« germes résistants »). Certains de ces microbes, résistants cependant, peuvent être « lysogènes », c'est-à-dire porteurs de bactériophage qu'ils pourront libérer au contact d'autres cultures.

Conditions réglant la production du phénomène de d'Hérelle.

Le bactériophage n'agit que sur des cultures vivantes et jeunes, à une température optima de 37°.

Les milieux les plus favorables sont le bouillon ordinaire, l'eau peptonée simple, la gélose ordinaire; la réaction doit être neutre ou légèrement alcaline, on ne pourra donc employer les milieux sucrés qui s'acidifient sous l'action des microbes.

La lyse peut s'effectuer aussi bien en milieu aérobie qu'en milieu anaérobie.

Un milieu visqueux est défavorable: il empêche le contact entre le principe et la bactérie lysable; on ne peut donc utiliser la gélatine.

Dans des milieux où beaucoup de bactéries ont déjà été lysées, le bactériophage agit mal; de même dans une émulsion trop forte de bactéries.

Propriétés générales du bactériophage.

Le « bactériophage » traverse les filtres.

Il est inactivé ou détruit par la chaleur; HAUDUROY a dû chauffer jusqu'à 135° pour le détruire à l'état sec.

Il est adsorbé par les colloïdes et les corps microbiens tués. Il est détruit par l'alcool, les antiseptiques forts, la quinine, les rayons ultra-violets, mais il est susceptible d'une certaine adaptation vis-à-vis des poisons comme des microbes.

Sa virulence peut varier suivant les conditions de milieu, de culture.

Si l'on injecte à un animal du filtrat bactériophage, le sérum de cet animal répond par la formation d'anticorps; ce sérum « antibactériophage » rend le principe bactériophage inapte à produire la lyse, il « guérit » les microbes résistants lysogènes (BORDET).

Selon l'expression de d'HÉRELLE, ce sérum est « antiphylactique », le sujet est sensibilisé vis-à-vis du microbe infectieux.

Nature du Bactériophage.

Nous avons vu que, si le phénomène de d'HÉRELLE montrait l'existence d'un « principe bactériophage », l'accord était loin d'être fait sur la nature et le mode d'action de ce principe. Nous en sommes encore réduits à des hypothèses: s'agit-il d'un principe chimique étranger à la bactérie que subit la lyse? S'agit-il d'un principe provenant de la bactérie, autolysine normale mise en jeu sous une influence extérieure, autolysine anormale provoquée par un élément étranger (par exemple par antagonisme microbien) puis transmise par hérédité? S'agit-il d'une forme filtrante de

la bactérie capable de détruire cette bactérie, ou d'un principe vivant étranger à la bactérie?

Toutes ces hypothèses qui ont apporté de nouveaux éléments au laboratoire et à la thérapeutique, mais qui n'ont pu fournir aucune certitude sur la nature exacte du bactériophage.

Mode d'action du Bactériophage.

Nous avons étudié l'action du bactériophage *in vitro* et nous avons vu que la lyse se produisait par contact du principe lytique et d'une bactérie jeune vivante, mais pour expliquer le mécanisme intime du phénomène de d'HÉRELLE, nous en sommes encore réduits à des hypothèses: action diastasique de l'« ultramicrobe bactériophage », destruction de la bactérie par autolyse, par principe chimique étranger?

L'étude du phénomène *in vivo* est rendue très difficile par la complexité des réactions biologiques. L'apparition de « principe bactériophage » au moment même de la convalescence devait logiquement conduire à des essais d'applications thérapeutiques, et des essais d'immunisation devaient suivre les recherches de d'HÉRELLE sur la typhose aviaire (où, en temps d'épidémie, il trouvait du bactériophage actif contre le bacillus gallinarum chez des poules saines vivant aux abords des poules atteintes de typhose).

Nous allons essayer d'établir quelle peut être la part et le mode d'action du « principe bactériophage » dans des expériences et des applications thérapeutiques rapportées par différents auteurs et qui tendent à deux buts: prévenir une maladie, ou guérir une maladie déclarée.

Dans le cas de prévention, il s'agit de créer une immunité vis-à-vis d'une maladie donnée chez un sujet qui ne la possède pas naturellement. On utilise, pour arriver à ce

résultat, soit les propriétés lytiques du « principe bactériophage », soit les propriétés vaccinales des protéines microbiennes soumises à l'action de ce « principe bactériophage », soit encore d'autres éléments que nous ne connaissons pas.

Dans le second cas, on cherche à obtenir la guérison en donnant du « bactériophage » au malade par voie buccale, par injections, ou par applications locales; mais, dans un cas comme dans l'autre, il est intéressant de déterminer quels sont les éléments qui interviennent soit pour produire l'état réfractaire, soit pour amener la guérison.

Pour d'HÉRELLE, il s'agirait dans tous les cas de l'action lytique d'un « ultramicrobe bactériophage ». C'est à ce « bactériophage intestinal » que d'HÉRELLE attribue les résultats obtenus dans toutes ses expériences, dans tous ses essais thérapeutiques, et pour s'en convaincre, il suffit de citer les conclusions que cet auteur formule à la suite de l'étude de nombreuses maladies: dysenterie bacillaire, fièvre typhoïde, infections à *bactérium coli*, typhose aviaire, barbone, peste bubonique, flacherie, etc...

« Quelle que soit la maladie étudiée, le tableau reste le même: une bactérie pathogène s'introduit dans un organisme, deux cas peuvent se présenter:

» 1° Le bactériophage intestinal manifeste de suite son activité vis-à-vis de la bactérie, celle-ci est détruite avant tout développement, la maladie ne se déclare pas.

» 2° Le bactériophage intestinal reste inactif, la bactérie se développe, la maladie se déclare. La lutte peut se produire au cours de la maladie: le bactériophage, au contact de la bactérie pathogène acquiert la virulence, la bactérie de son côté est susceptible d'acquérir la résistance, et les péripéties de cette lutte sont fidèlement enregistrées par l'état du malade. La convalescence com-

» mence du moment où la virulence du bactériophage est
» suffisante pour lui permettre de prendre définitivement
» le dessus. L'issue de la maladie est fatale si le bactério-
» phage est inactif par suite de circonstances intestinales
» défavorables, ou si la bactérie parvient à acquérir l'état
» réfractaire ».

Nous voyons, donc, que pour guérir une maladie, il faudrait amener un bactériophage « virulent » au contact de la bactérie pathogène avant que cette bactérie n'ait eu le temps d'acquérir la virulence vis-à-vis du bactériophage.

Il faudrait donc donner le bactériophage le plus près possible du début de la maladie. Si on l'introduit par la voie sous-cutanée, il ne faudra faire qu'une seule injection, en raison de l'apparition dans l'organisme de propriétés « anti-bactériophages » qui amèneraient une sensibilisation au lieu de la guérison.

Nous connaissons le résultat de l'application du bactériophage dans une maladie déterminée, mais le mécanisme intime de cette action est encore très obscur. Conclure que les phénomènes observés *in vitro* doivent se produire de façon identique *in vivo* nous paraîtrait être l'explication la plus facile, sinon la plus logique. De nombreuses expériences, de nombreuses observations sembleraient bien confirmer cette hypothèse de la lyse des germes par le « bactériophage »:

Dans sept cas de *dysenterie à bacilles de Shiga*, d'HÉRELLE, grâce au bactériophage, a obtenu une amélioration en 24 heures, avec disparition du bacille de Shiga dans les selles et guérison en quelques jours. DA COSTA CRUZ a obtenu des résultats aussi rapides chez vingt-deux malades sur vingt-quatre; il a même noté dans quelques cas une amélioration notable en 4 ou 5 heures. Par contre, DAVISON, OTTO et MUNTER ont essayé sans succès le même traitement,

Dans les fièvres *typhoïde et paratyphoïde*, des observations, assez peu nombreuses, ont donné des résultats variables; BECKERICH et HAUDUROY ont obtenu dans une douzaine de cas de bons résultats: disparition des bacilles et guérison clinique assez rapide. Les observations de SMITH, de Ch. RICHET fils, AZERAD et DELARUE donnent des résultats encourageants, mais HAUDUROY a noté dans quelques cas des échecs absolus: après un essai positif de lyse *in vitro* du microbe isolé par hémoculture par le principe lytique qui allait être administré, aucune amélioration n'était obtenue chez le malade.

HAUDUROY signale encore, dans des cas heureux, l'apparition d'une crise sudorale dans les quelques heures suivant l'administration du bactériophage. Cette crise précédant de quelques jours la chute de température, traduirait une lyse achevée ou amorcée du microbe *in vivo*.

Les infections à *Bacterium Coli* ont été souvent traitées par le bactériophage et il semble que les cas aigus soient le plus facilement guérissables. BECKERICH et HAUDUROY, COURCOUX, PHILIBERT et CORDEY, ARLOING, DUFOUT, BOUVIER et SEMPÉ, PEREIRA, citent de nombreuses observations avec une grande proportion de cas heureux, et guérison clinique et bactériologique en quelques jours. La plupart des échecs notés dans ces observations portent sur des infections urinaires chroniques à *Bacterium Coli*, et HAUDUROY formule diverses hypothèses pour expliquer ces échecs: il s'agirait soit de variation de races de microbes, soit de microbes résistants, non lysables, soit d'une infection secondaire.

Les *staphylococcies* ont été traitées par BRUYNOGHE et MAISIN. Ces auteurs utilisent contre les furoncles un bactériophage chauffé une heure à 56°. L'injection faite aux abords de la lésion amenait en un ou deux jours la dispa-

rition du furoncle, mais provoquait des poussées fébriles élevant la température jusqu'à 39°5.

GRATIA et JAUMAIN obtinrent les mêmes bons résultats, mais avec les mêmes accidents; BASTIN faisant remarquer que les bactériophages employés par tous ces auteurs sont chauffés, selon la méthode de BORDET, attribue ces phénomènes réactionnels à l'injection de produits albuminoïdes modifiés par la chaleur.

MOURET obtient la guérison de furoncles et d'anthrax. GOUGEROT et PEYRE traitent et guérissent le sycosis par le bactériophage en application locale: chaque élément est ouvert et imprégné de bactériophage puis l'ensemble du placard cutané est recouvert par une compresse humectée de bactériophage. Après une vive réaction locale, la lésion se dessèche et disparaît au bout de 48 heures.

PEYRE, BLUM, CAMUS, DALSACE, RAIGA, SAUVÉ et JACQUEMAIRE publient des résultats encourageants dans le traitement de sycosis, furoncles et anthrax. HAUDUROY, relevant de nombreux résultats, estime les succès dans une proportion de 76 %; des traitements faits par GRATIA donnent même 100 % de guérisons (souche H).

Des ostéomyélites chroniques ont été traitées et guéries par BARBOSSA.

Si toutes ces expériences montrent l'efficacité du « bactériophage », elles sont loin d'en éclairer le mode d'action. D'HÉRELLE attribue dans tous les cas la guérison à l'action lytique du « bactériophage », et, de fait, dans de nombreuses observations, l'ingestion de filtrat de bactériophage amène la disparition des germes et la guérison clinique de dysenteries, fièvres typhoïdes..., mais il est bien des cas où le mécanisme de la guérison paraît obéir à une action beaucoup plus complexe: lorsque, par exemple, on injecte du bactériophage au voisinage d'un furoncle, agit-il en

lysant les staphylocoques après avoir diffusé dans toute la région infectée? Cela est loin d'être démontré. Enfin, dans certaines observations où l'on a pu obtenir la guérison de furoncles en injectant du filtrat bactériophage préalablement chauffé à 100°, il ne saurait plus être question d'une action lytique, puisque le principe lytique est détruit à cette température.

Nous sommes donc obligés à formuler d'autre hypothèses:

S'agit-il d'un choc protéique? Nous ne le pensons pas, car dans la majeure partie des observations nous n'avons relevé aucun phénomène de choc, soit par ingestion de bactériophage, soit par injection sous-cutanée ou intraveineuse. D'autre part, CAMUS (Thèse de Paris, 1926), signale que dans les quelques cas de choc signalés on n'a trouvé aucune modification quantitative ou qualitative de la formule sanguine.

S'agit-il d'une vaccination? Le filtrat de culture lysée est un produit complexe renfermant à la fois produits microbiens (en particulier la substance dénommée par BESREDKA « antivirus ») et principe lytique. Quel est l'élément de ce complexe qui agit? D'HÉRELLE a essayé de le déterminer; dans ses recherches sur la typhose aviaire et le barbone il constate:

Dans la typhose aviaire, action immédiate qu'il attribue à l'action lytique du bactériophage, car l'immunisation se manifeste bien avant que l'organisme n'ait eu le temps de produire des anticorps.

Dans le barbone, l'injection de filtrat de culture lysée confère à l'animal:

1° une immunité hétérologue qui serait due à la présence dans l'organisme des ultramicrobes bactériophages, immunité qui cesse aussitôt que ces ultramicrobes ont été éliminés de l'organisme,

2° une immunité homologue ou organique, apparaissant bien après la précédente et qui serait provoquée par une réaction de l'organisme de l'animal sous l'influence des principes solubles contenus dans la culture de bactériophage injectée.

CARRÈRE et BOULET ont aussi étudié le rôle respectif des divers éléments du filtrat bactériophage dans des expériences que nous allons rappeler: Le filtrat bactériophage sera injecté à un cobaye; en même temps, ou après un délai très court, on injecte une dose mortelle de B. de Shiga; puisque l'immunité pouvant être attribuée à la lyse doit se produire très rapidement, on ne considère pas les injections éloignées.

Dans un premier groupe d'expériences, on recherche l'action du lysat filtré total actif avec injections simultanées, puis successives de B. de Shiga dans le péritoine et sous la peau. Conclusion de ces expériences: le lysat filtré total n'a aucune action préventive; injecté en même temps que le B. de Shiga, il accélère la mort des cobayes.

Dans un deuxième groupe d'expériences on cherche à déterminer l'action respective de chacun des deux éléments du complexe; il est impossible d'isoler le principe actif proprement dit (bactériophage), mais on peut obtenir, en filtrant une vieille culture microbienne, des produits assez proches des produits microbiens provenant du développement puis de la dissolution des bactéries dans le milieu soumis à l'action du bactériophage. Ce filtrat purement microbien est donc injecté au cobaye et on note les résultats obtenus avec injections simultanées et injections successives de B. de Shiga: Il résulte de ces expériences que la culture filtrée possède un pouvoir préventif qui apparaît très précocement et persiste assez longtemps, les cobayes de l'expérience résistent tous,

BOULET conclut de ces deux groupes d'expériences que : le principe « bactériophage » serait indifférent dans le cas d'injections successives et sensibilisant dans le cas d'injections simultanées, alors que l'élément microbien du complexe immuniserait précocément dans les mêmes conditions.

Dans une troisième série d'expériences un lysat filtré inactivé est préparé en chauffant à 110° pendant 20 minutes le filtrat où l'élément « bactériophage » sera détruit (dès 65°-70°) alors que les produits microbiens seront respectés. Cette préparation, expérimentée dans les mêmes conditions que précédemment, ne détermine plus la sensibilisation du cobaye à l'infection, et même, dans certaines conditions (injection de B. de Shiga sous la peau), est immunisante.

Dans d'autres expériences, le principe actif total a paru donner de meilleurs résultats thérapeutiques que les cultures filtrées ou le lysat chauffé.

L'ensemble de ces expériences fait ressortir le rôle important des éléments microbiens du filtrat bactériophage. Ces éléments peuvent être assimilés à l'antivirus de BESREDKA que libèrent les corps microbiens dans des cultures de quelques jours filtrées, ou après avoir été digérés par les phagocytes; en portant ces éléments au contact de la région infectée, on réaliserait l'équivalent de l'antivirusthérapie.

Mais nous ne pouvons signaler toute la valeur des éléments microbiens sans faire d'autre part ressortir le rôle du « principe bactériophage » qu'HARDUROY met en évidence dans l'expérience suivante: « On prend des lapins de quelques mois et on leur injecte à plusieurs reprises du bactériophage antistaphylococcique. On constate qu'une partie des animaux meurt avec de multiples abcès sous-cutanés à staphylocoques. Les animaux qui restent sont inoculés avec un staphylocoque, qui ne produit aucune œ-

tion chez les témoins; ils meurent en 48 heures de septicémie ».

Le dernier résultat de cette expérience est dû à la sensibilisation de l'organisme, mais la mort des lapins par simple injection de filtrat serait due, d'après HAUDUROY, à une vaccination contre le « bactériophage normal du lapin », vaccination qui a pour résultat de vaincre la résistance naturelle du lapin au staphylocoque. Ceci complique singulièrement le problème de l'immunité; à côté de l'immunité endogène cellulaire ou humorale, y aurait-il une immunité exogène par le « principe bactériophage » ?

A côté de l'immunité résultant de la lutte entre un germe pathogène et l'organisme ou certaines cellules de l'organisme, y a-t-il une immunité ou l'organisme n'est qu'un « champ de bataille » que se disputent un parasite et un « parasite de ce parasite » ?

Les études faites jusqu'à ce jour ne nous apportent pas la solution de ce problème, mais si elles ne nous ont rien appris de précis sur le mécanisme intime de l'action du bactériophage, elles nous ont valu l'acquisition d'un nouvel agent thérapeutique dont nous allons, dans la seconde partie de notre travail, étudier l'emploi dans quelques applications locales.

SECONDE PARTIE

I. — PREPARATION DU BACTERIOPHAGE POUR LA THERAPEUTIQUE

Dans la pratique courante on utilise des « stocks » que l'on trouve facilement dans le commerce et qui sont préparés à partir de souches assez actives pour que l'on obtienne habituellement de bons résultats. Quand on veut lutter contre une infection à microbes associés, on fait un mélange extemporané de plusieurs bactériophages pour obtenir un principe actif contre tous les germes.

Signalons que de nombreuses préparations du commerce (ampoules ou pommades) sont formées d'un mélange de bactériophage et de vaccins microbiens.

Toutefois, ces « stocks » peuvent ne pas être adaptés à la bactérie pathogène, et on a intérêt, dans ce cas, à préparer un « autobactériophage ». Simple dans son principe, la préparation d'un bactériophage soulève de grandes difficultés d'ordre technique: état des souches de bactériophage, stérilité du principe que l'on va utiliser, activité de ce principe, nature de la bactérie contre laquelle on veut lutter.

Nous n'indiquerons pas les diverses techniques d'isolement et de numération du bactériophage, nous en indique-

rons seulement le principe: l'isolement est basé sur la propriété du principe lytique de traverser les filtres de porcelaine (bougie Chamberland L 3); la numération peut se faire par la technique de d'HÉRELLE d'après les « plages claires » qui seraient des colonies isolées de bactériophage, mais cette opération est loin d'être précise: on ne connaît pas le nombre de germes lysés, le nombre de germes qui ont pu se reproduire, et on ne connaît rien de certain sur la quantité du principe « bactériophage » qui a pu former une plage claire.

APPELMANS signale une autre technique de numération en utilisant, pour produire la lyse, des dilutions de bactériophage au $1/1.000^e$, au $1/10.000^e$, $1/100.000^e$, $1/1.000.000^e$, etc., et en admettant que la dernière dilution provoquant la lyse renferme un seul « élément bactériophage ».

Les souches de bactériophage.

Les souches conservées au laboratoire pour l'usage thérapeutique doivent être particulièrement actives et polyvalentes en raison de la diversité de nature et de résistance des germes contre lesquels on voudra utiliser le bactériophage.

Les souches actives amènent rapidement *in vitro* la lyse du microbe, et si des cultures secondaires apparaissent, ce ne doit être que tardivement. On peut d'ailleurs par des passages successifs arriver à exalter l'activité du principe bactériophage, mais cette technique d'exaltation de la virulence a pu donner des échecs absolus où, après plusieurs passages, on constate que la lyse ne se fait plus.

La question de la polyvalence peut aussi causer des déboires: un bactériophage peut ne pas attaquer diverses souches d'un même microbe alors que d'autres bactériophages peuvent lyser des germes différents (mais dans ce dernier cas il se pourrait que la lyse soit due à un mécanisme d'antagonisme microbien et non au bactériophage). On peut es-

sayer, par des passages en série, d'adapter le bactériophage à un germe donné, mais cette technique peut réussir comme elle peut ne donner aucun résultat.

On peut dès maintenant penser qu'une fois la bactérie pathogène isolée, les difficultés et les échecs que nous pourrions rencontrer dans la préparation du bactériophage viendront plutôt de cette bactérie que de la souche du bactériophage. Il convient de distinguer entre les différents microbes: certains, suivant l'expression de d'HÉRELLE, sont « homogènes », vis-à-vis du bactériophage, c'est-à-dire que toutes les races de ce microbe X sont lysées par la souche de bactériophage anti-X que nous possédons; le type de ces microbes homogènes est le bacille dysentérique. Le staphylocoque, signalé par de nombreux auteurs comme microbe homogène peut avoir des colonies résistantes aux souches de bactériophage antistaphylococcique — (GRATIA prétend cependant que sa souche « H » peut lyser toutes les races de staphylocoque). Opposés à ces microbes homogènes, les microbes « hétérogènes »: bacilles typhiques, colibacilles...; un bactériophage actif attaquera une seule souche de ces microbes hétérogènes à l'exclusion de toute autre. Il en résulte que, dans une colibacillose par exemple, en employant un bactériophage actif contre une race de colibacille, on ne peut être certain d'obtenir un effet thérapeutique; pour ces microbes hétérogènes, il sera donc nécessaire de faire un essai avant d'entreprendre le traitement, essai qui sera inutile dans le cas des microbes homogènes.

Remarquons ici qu'un bactériophage actif *in vitro* pourra ne pas l'être chez le malade (nous reviendrons plus loin sur cette question, à propos des antiphages); inversement, RAIGA signale qu'un microbe non lysé *in vitro* pourra très bien être lysé *in vivo*. (*Presse Médicale*, 1930).

Technique de la préparation d'un bactériophage.

Le principe est à peu près le même dans tous les cas; nous citerons la technique qu'indique HAUDUROY dans la préparation d'un bactériophage antistaphylococcique:

1° Dans un ballon contenant 200 cc. d'eau peptonée stérile on verse 5 cc. de bactériophage antistaphylococcique et une dizaine de cc. d'une culture de staphylocoques en eau peptonée, âgée de 24 heures.

2° On prend 2 tubes témoins contenant de l'eau peptonée stérile; ajouter dans chacun 2 gouttes de bactériophage antistaphylococcique et 1/2 cc. de la culture de staphylocoque.

3° Dans un troisième tube d'eau peptonée stérile ajouter 1/2 cc. de la culture de staphylocoque.

4° On laisse à la température du laboratoire, et en 12 ou 15 heures les deux premiers tubes témoins sont clairs, le tube 3 est trouble.

CARRÈRE fait remarquer que dans ce procédé le fait que la lyse est obtenue dans les tubes témoins ne prouve pas nécessairement qu'elle soit obtenue dans le ballon: elle peut n'être que partielle, et il signale même que si l'on introduit dans un bouillon de culture microbienne une trop grande quantité de bactériophage, les microbes ne se reproduisent plus mais la lyse ne se fait pas. Or, il paraîtrait logique que la lyse dut se faire plus rapidement et plus complètement en utilisant une grande quantité de bactériophage. Cette expérience de CARRÈRE fournit un argument important contre la théorie du bactériophage « ultra-microbe vivant »; on conçoit mal, en effet, qu'un être vivant, doué de virulence vis-à-vis d'un microbe, voit cette virulence atténuée ou supprimée si on le met en grande quantité en présence de ce microbe.

Filtration.

La lyse obtenue, il faut stériliser le bactériophage; pour cela on filtrera le lysat à travers des bougies Chamberland L 3. Cette opération se fera sous une faible pression (environ 20 cm) et assez rapidement, en 10 ou 15 minutes. On évitera de filtrer une trop grande quantité en même temps, pour éviter le colmatage de la bougie.

Il faut ensuite vérifier la stérilité du filtrat obtenu: on porte à l'étuve à 37° des tubes stériles contenant le filtrat bactériophage; on vérifie au bout de 24 heures pour éliminer les tubes qui pourraient être infectés. Au bout de 8 jours, les tubes clairs peuvent être utilisés et ceux qui renferment des cultures secondaires doivent être rejetés (on a pu cependant obtenir des résultats intéressants à l'aide de ces bactériophages renfermant des cultures secondaires).

Nous avons déjà signalé le cas où, pressé d'utiliser un bactériophage sans avoir le temps d'en contrôler la stérilité, on l'avait utilisé après avoir assuré sa stérilité par un chauffage à 100°. Bien qu'à cette température le principe lytique ait été détruit, ce « bactériophage » a donné d'excellents résultats.

Mise en ampoules.

Une fois obtenu, le bactériophage sera mis en ampoules de 2, 5, 10 cc. par les procédés ordinaires. En laissant 24 heures à l'étuve à 37°, on pourra éliminer les ampoules qui auraient pu être souillées.

Pommades.

Il existe dans le commerce de nombreuses pommades à base de bactériophage ou de mélanges de bactériophage

et de vaccins microbiens qui donnent d'excellent résultats dans les affections cutanées. Ces pommaeds, qui doivent être de réaction neutre ou légèrement alcaline, joignent leurs principes émollients aux propriétés du bactériophage ou du vaccin qu'elles contiennent.

II. — MODE D'EMPLOI DU BACTERIOPHAGE

Dans tous les cas d'emploi du bactériophage certaines règles précises doivent être observées :

1° L'employer le plus tôt possible ; bien que le bactériophage ait pu donner de bons résultats dans des affections chroniques, nous avons vu que son activité se manifestait surtout vis-à-vis des cultures jeunes.

2° Eviter l'emploi des antiseptiques externes ou internes. Si nous voulons agir localement, il faudra éviter la présence de tout antiseptique au foyer où nous allons porter le bactériophage. Ce principe est, du reste, applicable à tous les traitements par vaccinothérapie, où le moindre antiseptique risque de détruire le principe actif. Il faudra donc éviter tout nettoyage de la région infectée à l'alcool, formol, iode, etc... On peut toutefois passer de l'éther, qui s'évapore rapidement et ne laisse aucune trace. L'emploi des antiseptiques internes (urotropine) sera également proscrit.

3° Ne pas donner de quinine au malade pendant toute la durée du traitement ; une solution à 3 % de sels neu-

tres de quinine détruit en 30 minutes le principe bactériophage.

4° Porter le bactériophage au niveau du foyer infecté ou à son voisinage immédiat.

Nous avons vu que le bactériophage pouvait être employé par diverses voies: voie buccale, injections intra-veineuses ou sous-cutanées, applications locales. Nous étudierons surtout les applications locales; dans les observations que nous rapportons, elles ont été faites de la façon suivante: on imbibe de bactériophage un « ouataplasme » assez grand pour recouvrir toute la partie malade et la région saine périphérique. Ce pansement garde son humidité assez longtemps; il est renouvelé aussi souvent qu'il est nécessaire jusqu'à la guérison. L'avantage que nous avons trouvé à l'emploi d'un ouataplasme consiste dans ses propriétés émollientes et alcalinisantes; ces dernières surtout sont importantes, car la peau a normalement une réaction acide qu'il convient de neutraliser si l'on veut employer le bactériophage dans de bonnes conditions.

D'autres applications se font sous forme de bains (bains d'oreilles) ou de mèches imprégnées de bactériophage et introduites dans des cavités.

Dans les infections urinaires à colibacilles, après avoir alcalinisé les urines par ingestion de bicarbonate de soude ou par injection intravésicale d'eau bicarbonatée, on injecte 20 cc. de bactériophage dilué chaque jour.

Enfin on pourrait encore citer comme application locale l'utilisation du bactériophage par la voie rectale dans certaines infections intestinales.

Toutes ces applications: compresses, bains locaux, pommades, sont répétées jusqu'à l'obtention de la guérison. Les injections sous-cutanées au niveau de la région malade sont surtout utilisées contre les furoncles et anthrax. Une seule

injection sera nécessaire; nous avons vu que la répétition des injections pouvait déterminer, par « antiphylaxie », une sensibilisation au microbe pathogène.

Avantages.

L'emploi du bactériophage permet d'obtenir des résultats souvent très rapides, sans incidents ni réaction. Dans les furoncles ou abcès de la face l'emploi du bactériophage présente en outre l'intérêt de ne laisser aucune cicatrice.

Inconvénients.

Le seul inconvénient notable serait la difficulté de préparer un autobactériophage quand les « stocks » n'agissent pas et la perte de temps qu'entraîne cette préparation.

Echecs.

L'emploi du bactériophage peut donner des échecs absolus dus au bactériophage, au microbe ou à l'organisme. Dans le premier cas, il s'agit vraisemblablement d'un principe bactériophage peu actif ou mal adapté à la bactérie pathogène.

Dans les deux derniers cas, c'est toute la question des « antiphages » de ROSENTHAL qui entre en jeu: ces antiphages manifesteraient leur action sous deux formes: l'une consistant en une résistance du germe telle que le bactériophage ne peut le lyser — ce sont les microbes « résistants » dont nous avons déjà parlé —; l'autre représentant une inhibition du principe lytique par suite de la vaccination de l'organisme par autovaccins, bouillons vaccins ou par antiviruses. Nous pouvons en rapprocher les actions empêchantes des sérums anti-bactériens qui neutralisent le bactériophage au même titre qu'un sérum antibactériophage.

Cette question des antiphages nous permet de nous de-

mander s'il s'agit réellement d' « antiphages » ou s'il s'agit de principes s'attaquant aux éléments microbiens du « complexe bactériophage », et dans ce cas ce serait ces éléments qui joueraient la part active dans ce complexe.

III. — OBSERVATIONS

Urologie.

OBSERVATION I

Mme M..., 36 ans. Colibacillurie depuis 6 mois, après grossesse; traitements divers amenant des sédations, puis reprises.

Le 14-2-33: Examen histo-bactériologique des urines recueillies par cathétérisme urétéral; on constate:

Rein droit: ni pus ni microbes après examen microscopique et cultures.

Rein gauche: très nombreux globules de pus, cellules épithéliales polymorphes, quelques hématies, nombreux bacilles Gram négatif; après culture, sur divers milieux: bacille à Gram négatif présentant les principaux caractères du B. Coli.

Un auto-vaccin dosé à un milliard de germes par cc. est préparé.

Après 10 injections d'autovaccin, l'examen des urines

montre la disparition totale de la pyurie avec persistance d'une légère bactériurie du R. G.

Deux mois après, réapparition de douleurs lombaires, les urines sont troubles, symptômes de cystite. L'examen histobactériologique des urines permet de constater l'existence de globules de pus et de bacilles dans l'urine totale et l'urine du R. G.; le R. D. est normal.

Le 25 sept. 33, on instille dans le bassinot du R. G. (après lavage) une ampoule de 3 cc. de bactériophage Coli; pas de réaction locale ni générale.

Le 27 sept. 33, nouvelle instillation.

Les 30 sept. et 3 oct. 33, instillations.

Les urines se sont clarifiées le 28 sept. et le 5 oct. elles sont absolument claires; un examen histobactériologique des urines totales permet de constater l'absence de toute cellule et de tout germe même après culture.

La guérison s'est maintenue.

OBSERVATION II

M. R..., 65 ans. Cystite ancienne avec rétrécissement uréthral suite de gonococcie, depuis 20 ans. Persistance de l'affection malgré divers traitements.

Le 5-1-33, l'examen histobactériologique des urines recueillies par cathétérisme vésical montre la présence de très nombreux globules de pus, de bacilles à Gram négatif et quelques cocci à Gram positif.

L'ensemencement sur divers milieux de culture donne: très nombreuses colonies d'un bacille présentant les principaux caractères du *Bactérium Coli* et quelques colonies de staphylocoque blanc.

Le 8-1-33, après lavages de la vessie à l'eau bouillie tiède,

on instille une ampoule de 5 cc. d'un bactériophage anti-coli, qui est conservée pendant sept heures.

Le 9-1-33, même traitement; les mictions ont été moins fréquentes: six au lieu d'une dizaine habituellement.

Le 10-1-33, on renouvelle le traitement; un examen des urines montre une diminution de la pyurie et de la bactériurie.

Les 11, 12 et 13 janvier, les instillations sont continuées. A partir du 12, on avait noté l'éclaircissement presque total des urines.

Le 20-1-33, un examen histo-bactériologique montre la disparition de tout culot de centrifugation. L'ensemencement montre l'absence de tout germe microbien.

La guérison obtenue persiste à ce jour.

OBSERVATION III

Mme S..., 49 ans, présente un polype vésical et des symptômes de cystite ancienne. Avant tout traitement diathermique du polype, on essaie d'obtenir la guérison de la cystite.

A l'examen bactériologique de l'urine recueillie par cathétérisme vésical, on constate la présence de bacilles présentant les principaux caractères du B. Coli, et le bactériologiste conseille l'emploi de l'instillation locale de bactériophage approprié.

Une instillation de 5 cc. d'un bactériophage anti-coli est faite pendant cinq jours consécutifs. Le sixième jour, la cystoscopie permet de constater la guérison de la cystite; la diathermie est commencée; le traitement a pu être mené à bonne fin.

OBSERVATION IV

M. M..., 60 ans, est un vieil urinaire ayant subi, en quelques années, divers traitements qui n'ont amené que des sédations passagères.

Le 27-4-33, l'examen histobactériologique des urines montre l'existence d'une pyurie avec flore microbienne abondante. Les ensemencements sur divers milieux permettent d'isoler: un bacille pyocyanique, un staphylocoque doré, un entérocoque.

Comme diverses applications locales de bouillons vaccins et la vaccinothérapie sous-cutanée et entérale n'ont donné que des résultats décevants, on conseille un traitement par bactériophage.

Une instillation d'un bactériophage polyvalent est faite pendant dix jours, à la dose quotidienne d'une ampoule de 5 cc. le soir, au coucher.

Le 4-5-33, l'examen histobactériologique des urines montre la présence d'une légère pyurie et la persistance de nombreuses colonies de b. pyocyanique sur les milieux de culture.

Les instillations sont reprises le 20-5-33 dans les mêmes conditions, pendant 10 jours.

Le 3-6-33, l'examen histobactériologique des urines montre l'absence de toute pyurie; mais les divers milieux de culture donnent encore quelques colonies de b. pyocyanique.

Le malade n'a été revu qu'en décembre 33; l'examen histobactériologique pratiqué sur des urines absolument claires, a donné à nouveau quelques colonies de b. pyocyanique, bien que M. M... se déclare complètement guéri.

Applications aux staphylococcies cutanées.

OBSERVATION I

M. D..., étudiant en médecine de 3^e année, présente depuis deux ans environ, une furonculose récidivante siégeant au cou.

Un prélèvement permet d'isoler un staphylocoque doré. On conseille l'application locale d'un staphylo-bactériophage; pendant trois jours, les pansements sont renouvelés à raison de 2 par jour; à la fin du troisième jour, tout furoncle en évolution ayant disparu, le traitement est interrompu.

Quatre mois après, un furoncle ayant reparu, l'application locale de staphylophage est reprise pendant 48 heures.

Depuis deux ans, la guérison est complète.

OBSERVATION II

Mlle E..., 22 ans, présente, chaque fois qu'elle se fait couper les cheveux, deux ou trois furoncles de la nuque.

Le prélèvement d'un furoncle, en évolution, permet d'isoler du staphylocoque doré.

Mlle E... ayant déjà employé, sans succès, la vaccinathérapie locale par antivirüs, on renonce à un traitement par stock bactériophage et on prépare un auto-bactériophage obtenu, au quatrième passage, à l'aide d'un staphylophage du laboratoire; des applications quotidiennes sont faites. le soir au coucher, à raison d'une ampoule de 3 cc. imbibant un carré de Ouatoplasme Lenglebert, lors de la pre-

mière réapparition de la furonculose, pendant cinq jours consécutifs.

Depuis lors, trois ans se sont écoulés, sans récédive.

OBSERVATION III

M. C..., 52 ans, à la suite d'une pneumonie double, fait un foyer de pleurésie purulente à pneumocoque ; en même temps apparaissent sur divers points de son corps: bras, cuisses, thorax..., des abcès sous-cutanés dans lesquels on décèle du staphylocoque doré.

Un auto-vaccin chauffé, dosé à 2 milliards de germes par cc. est préparé; mais, dès l'identification du germe obtenu, les abcès sont traités de la façon suivante:

Dans les abcès incisés, on injecte du staphylo-bactériophage et, sur les autres abcès, insuffisamment évolués pour être incisés, on applique des carrés de ouataplasme imbibés de bactériophage; pansements renouvelés toutes les six heures, pendant quarante huit heures; et on constate la cicatrisation rapide des abcès ouverts, la régression au troisième ou quatrième jour des abcès fermés, cela avant la première injection de l'auto-vaccin.

OBSERVATION IV

Mme R..., 27 ans, présente sur la joue droite un anthrax évoluant depuis deux jours, avec température oscillant autour de 39°, gros ganglions sous-maxillaires; trois pertuis donnent issue à un pus verdâtre dans lequel l'examen bactériologique décèle du staphylocoque doré.

Des carrés de ouataplasme imbibés de staphylobactério-

phage sont renouvelés toutes les quatre heures, pendant 36 heures; au bout de ce laps de temps, on assiste à la détertion rapide de l'anthrax; le pus est remplacé par une sécrétion, d'abord muco-purulente, puis aqueuse citrine; la fièvre tombe, le ganglion sous-maxillaire diminue de volume et, trois jours après le début du traitement, on peut considérer que la guérison est obtenue.

OBSERVATION V

M. F..., 32 ans, est atteint, depuis plusieurs années, de folliculite récidivante de la face. Malgré divers traitements, la folliculite reparaît fréquemment, surtout en automne.

En octobre 1933, M. E... présente une atteinte de tout le menton et de la joue gauche, atteinte disséminée de la joue droite; un examen bactériologique permet d'isoler, en culture pure, du staphylocoque doré.

A la suite de l'examen bactériologique, des applications de staphylobactériophage sont faites le soir, au coucher, à l'aide de compresses de gaze hydrophile imbibée de staphylo-bactériophage, pendant une dizaine de jours.

Dès les premiers jours du traitement on constate une régression très nette des lésions, les micro-abcès se sont ouverts et séchés, aucun point nouveau n'apparaît; au dixième jour, environ, la guérison semble obtenue.

Le 8 novembre 1933, des points de folliculite ayant fait leur apparition sur la joue droite et le cou, du côté droit, on reprend le traitement par staphylo-bactériophage comme précédemment; la guérison paraît obtenue après une application de quatre jours; néanmoins, la médication est encore continuée deux jours de plus.

Le 21 nov. 1933 apparaissent de multiples points de fol-

liculite sur divers points du visage; le lendemain, leur nombre augmente. Le 24 nov. 1933, un auto-bactériophage ayant été obtenu, on en fait l'application selon les modalités précédemment suivies.

Le 25, aucun point nouveau n'a apparu, et la plus grande partie des abcès folliculaires sont détergés; le 26, presque tous les points atteints sont en voie de guérison; le 27, la guérison semble totale; néanmoins, l'auto-bactériophage est encore appliqué pendant cinq jours.

La guérison s'est maintenue depuis lors.

OBSERVATION VI

M. C..., 23 ans, a présenté au niveau de l'aisselle gauche des abcès fréquents depuis quatre ou cinq mois, abcès qui ont nécessité, à cinq reprises, l'intervention chirurgicale.

Le 5 septembre 1934, M. C... présente au niveau de l'aisselle droite une tumeur de la grosseur d'une amande, environnée d'un œdème local douloureux, mais sans fluctuation nette.

Pensant qu'il s'agissait d'un abcès staphylococcique en formation, on prescrit l'application d'un staphylo-bactériophage sur carré de ouataplasme, les pansements devant être renouvelés toutes les trois heures; 24 heures après, on constate l'existence d'une fluctuation nette; une incision au galvanocautère donne issue à une sérosité citrine; une mèche de gaze imbibée de staphylo-bactériophage est mise en place dans la cavité de l'abcès, on recouvre d'une gaze imbibée de staphylo-bactériophage, coton, bande. Le lendemain, on retire la mèche; la plaie est nette, rouge; un simple pansement est appliqué et on peut constater, 24 heures après, la cicatrisation complète définitive.

Quelques jours après apparut du côté gauche une menace d'abcès, aux dires de M. C... qui, ayant jugé de l'efficacité du traitement appliqué pour le côté droit, institua de lui-même le traitement; l'abcès avorta, et depuis lors M. C... n'a présenté aucune récidive.

A noter: de la sérosité issue de l'abcès de l'aisselle droite, un staphylocoque doré fut isolé qui se montra doué d'un pouvoir lytique spontané: apparition de colonies déchiquetées sur le premier tube de culture sur bouillon gélosé et, après deux passages en bouillon, lyse totale.

Monsieur le Professeur agrégé CARRÈRE, à qui nous devons ces diverses observations, nous a indiqué verbalement qu'il a souvent conseillé l'application et fourni du staphylocoque pour le traitement de furoncles au début ou en évolution et que, dans presque tous les cas, les sujets se sont déclarés très satisfaits, soit que l'abortion du furoncle ait été obtenue, soit que la cicatrisation en ait été accélérée.

Applications au traitement d'affections oculaires.

Blépharites à staphylocoque.

OBSERVATION I

Le jeune B..., 6 ans, présente l'état oculaire suivant: aux deux yeux, paupières légèrement œdématisées, presque tous les cils de la paupière inférieure sont entourés de croûtes purulentes. La cornée présente trois ou quatre ulcérations superficielles. Cet état remonte déjà à trois mois, aucun traitement jusqu'ici mis en œuvre n'a donné de résultats.

Un examen microscopique ayant permis de constater la présence de staphylocoque doré dans les sécrétions, on conseille le traitement au staphy-bactériophage comme suit:

Toutes les deux heures, instillation binoculaire de quatre ou cinq gouttes de staphy-bactériophage et, le soir au coucher, application d'une compresse de gaze imbibée de staphy-bactériophage.

Après quarante-huit heures, on ne constate aucun changement, semble-t-il, de l'état oculaire; le traitement est continué. L'enfant est revu trois jours après et l'on constate que les paupières sont complètement détergées, que les ulcérations cornéennes superficielles ont disparu sans laisser aucune trace.

Néanmoins, on prescrit de continuer les pansements du soir au staphy-bactériophage pendant une semaine encore; ce laps de temps écoulé, on constate à l'examen que la guérison s'est maintenue; cet enfant a été revu deux ans après pour prescription de verres, il n'a jamais eu de récurrence.

OBSERVATION II

Le jeune M... est un enfant de 11 ans qui, d'après les renseignements de son médecin habituel, depuis une rougeole à l'âge de 6 ans, présente une conjonctivite muco-purulente avec blépharite chronique, ayant résisté à de multiples traitements.

A l'examen, on constate en effet de la rougeur des paupières, de petits abcès siégeant à la base des cils, de l'hyperémie conjonctivale plus marquée dans le cul-de-sac inférieur et la caroncule.

L'examen bactériologique permet de déceler, dans le pus des abcès ciliaires, la présence de staphylocoque doré à l'état pur; dans le muco-pus recueilli dans le cul-de-sac, on trouve, à la culture, quelques colonies de staphylocoque doré, des colonies plus nombreuses de staphylocoque blanc, et un bacille massué, probablement *Cuti communis*.

On conseille l'instillation de trois ou quatre gouttes quatre fois par jour, d'un bactériophage anti-staphylocoque et l'application sur les paupières, le soir au coucher, de compresses imbibées de staphylo-bactériophage, pendant une dizaine de jours.

L'enfant n'a pu être revu que quinze jours après, ayant cessé tout traitement depuis quatre jours; à l'examen, on constate la disparition de toute trace de blépharite, de toute hyperémie conjonctivale; aux dires des parents, l'amélioration s'est produite dès le premier jour et la guérison a été obtenue au cinquième jour.

OBSERVATION III

La jeune D..., âgée de 9 ans, est une enfant malingre, présentant des poussées fréquentes de température sans lésion décelable; on note l'existence de nombreux ganglions du cou. Le père est décédé, il y a trois ans, de tuberculose.

Cette enfant serait atteinte depuis plusieurs mois d'orgelets et de conjonctivite.

A l'examen, on constate que les paupières sont rouges, qu'une partie des cils manquent et, qu'à leur place existe une petite ulcération recouverte de muco-pus; la base des autres cils est elle-même entourée de pus. La conjonctive est hyperémiée, veloutée; dans le cul-de-sac inférieur de l'œil droit on trouve un flocon de muco-pus. La cornée droi-

te présente une ulcération marginale de III à V H., siégeant dans les lames antérieures et moyennes de la membrane.

Un prélèvement est effectué pour examen de laboratoire; en attendant le résultat, l'instillation d'un collyre est prescrite, avec application le soir d'une pommade au néo-colargol.

L'examen bactériologique permet de constater la présence dans le muco-pus et le pus palpébral de staphylocoque doré; dans le muco-pus, un bacille massué est associé au staphylocoque doré; en présence de ce résultat, le premier traitement, institué depuis deux jours, qui n'a amené aucun changement de l'état oculaire, est remplacé par des instillations de staphy-bactériophage quatre fois par jour et l'application, le soir, d'un carré de ouatoplasme imbibé de staphy-bactériophage.

L'enfant est revu quatre jours plus tard; son état s'est nettement amélioré, les lésions palpébrales sont presque totalement cicatrisées; l'hyperémie conjonctivale ne persiste plus que dans le cul-de-sac inférieur de l'œil droit. L'ulcération cornéenne s'est détergée. Le traitement est continué pendant huit jours, et on peut considérer la guérison comme obtenue, les paupières paraissent normales et les cils commencent à repousser; la conjonctive est normale, l'ulcère de la cornée est cicatrisé, il existe simplement un léger néphélium superficiel.

Affections palpébrales.

OBSERVATION IV

Mme L...; 26 ans, est atteinte, depuis plusieurs années, d'une affection palpébrale réapparaissant à la moindre fatigue oculaire, malgré les divers traitements essayés.

On constate, à l'examen, que les paupières sont légèrement œdématiées, que la base des cils, surtout à la paupière inférieure, est entourée d'une auréole purulente ou de croûtelles jaunâtres. La conjonctive est normale mais légèrement hyperémiée près du bord palpébral; il n'y a aucune sécrétion.

L'examen bactériologique révélant l'existence de staphylocoque doré, on conseille l'application d'un staphylo-bactériophage sous forme d'une pommade, pendant une dizaine de jours, le soir au coucher.

Mme La... est revue une quinzaine de jours après, on constate que les paupières sont détergées; il persiste néanmoins une légère rougeur du bord palpébral; on conseille un simple collyre astringent.

L'affection n'a pas reparu depuis huit mois.

OBSERVATION V

Mlle N..., âgée de 16 ans, est affligée d'orgelets à répétition; lors de l'examen, on constate que la paupière inférieure gauche présente un orgelet en évolution et qu'il existe un début à la paupière supérieure du même œil.

Un prélèvement effectué permet de constater que le staphylocoque doré est à l'état pur; un auto-vaccin chauffé dosé à 2 milliards de germes par cc. est préparé et la vaccination est faite, à doses croissantes, jusqu'à 2 cc., tous les quatre jours; Mlle N... reçoit ainsi dix injections d'auto-vaccin.

Les orgelets ne réapparaissent pas pendant quatre mois, puis, brusquement, une nouvelle poussée recommence; l'œil droit est atteint, puis l'œil gauche.

Un auto-staphylo-bactériophage peut être obtenu après

quatre passages, par adaptation d'un staphylo-bactériophage au germe isolé chez la malade; des applications en sont faites, tous les soirs, à raison d'une ampoule de 3 cc. imbibant un carré d'ouataplasme conservé sur les yeux durant toute la nuit, pendant dix jours.

Dès le deuxième jour, les orgelets de l'œil gauche se sont vidés d'un contenu liquide citrin et un orgelet au début, de la paupière supérieure droite, a avorté.

A la suite de ce traitement, et depuis cinq ans, Mlle N... a été définitivement guérie.

Affections des voies lacrymales.

OBSERVATION VI

Le jeune Cl..., âgé de 12 ans, se présente à l'examen porteur d'une tuméfaction occupant l'angle interne du côté droit, tuméfaction rouge entourée d'une zone œdématiée empiétant sur la joue. Cet état aurait débuté trois ou quatre jours auparavant.

L'œil droit ne présente aucune anomalie, si ce n'est une vive rougeur de la caroncule; la pression sur la région du sac lacrymal, siège de la tuméfaction, fait sourdre par le point lacrymal inférieur une sérosité muco-purulente; au toucher, sensation de dureté ligneuse. On note la présence d'un gros ganglion pré-auriculaire.

L'enfant n'a jamais présenté le moindre accident oculaire, même pas de larmoiement.

L'examen microscopique de la sécrétion lacrymale permet de constater qu'elle est constituée par un liquide albumineux, des globules de pus, on y décèle d'assez nombreux cocci groupés en grappes à Gram négatif; pensant qu'il

s'agissait de staphylocoque, on conseille l'application de carrés d'ouataplasme imbibés de staphy-bactériophage, à renouveler toutes les quatre heures.

Le lendemain, on constate une régression très nette de la tuméfaction, la diminution de l'aire de la rougeur et de l'œdème. La pression sur la région du sac est moins douloureuse, on sent une légère fluctuation; le liquide qui sourd à la pression est citrin louche; le traitement est continué pendant quarante-huit heures; après ce laps de temps on ne trouve plus trace d'œdème ni de tuméfaction, une simple rougeur de la région du sac lacrymal demeure le seul vestige de la péricystite guérie.

La pression du sac amène encore la sortie de liquide séreux; comme la culture du prélèvement montre qu'il s'agit bien de staphylocoque doré, on conseille l'instillation, cinq fois par jour, de quatre ou cinq gouttes chaque fois, de staphy-bactériophage, pendant une dizaine de jours.

La sécrétion du sac lacrymal est tarie après ce traitement. L'enfant a été revu à maintes reprises et n'a plus jamais présenté le moindre symptôme de dacryocystite.

OBSERVATION VII

Madame Mil..., 32 ans, est atteinte, depuis de nombreuses années, de larmoiement de l'œil droit; les divers traitements successivement institués, les cathétérismes, n'ont amené que des sédations temporaires.

A l'examen on constate une légère tuméfaction du sac lacrymal; la pression fait sourdre, par le point lacrymal inférieur, un liquide franchement purulent dont on fait un prélèvement, et l'on conseille un traitement d'attente.

L'examen bactériologique du prélèvement permet de

constater qu'il est constitué par un liquide albumineux, des globules de pus, et qu'il renferme des germes assez nombreux qui peuvent être identifiés, les uns comme des pneumocoques, les autres comme des streptocoques, enfin quelques bacilles massués et staphylocoques blancs.

On conseille, ce résultat acquis, l'instillation d'un bactériophage polyvalent après avoir fait un lavage du sac avec ce même bactériophage.

Le traitement est poursuivi pendant dix jours, à raison de cinq instillations par jour de quatre ou cinq gouttes de bactériophage; aucun changement notable ne s'est produit, sauf une légère transformation de la sécrétion, qui paraît moins franchement purulente.

Un nouveau lavage du sac est fait et les instillations sont encore continuées pendant dix jours; après ce temps, on constate la presque totale disparition de toute sécrétion, mais il persiste du larmolement; les instillations sont poursuivies pendant quelques jours, puis supprimées.

Cinq mois après, environ, Madame Mil... se présente avec un véritable phlegmon du sac lacrymal apparu brusquement à la suite d'un coryza.

On conseille des applications locales de bactériophage polyvalent imbibant des carrés de ouataplasme et des instillations de ce bactériophage; en quarante huit heures on observe la régression presque totale de toute inflammation; la pression du sac provoque l'issue d'un liquide muco-purulent; les instillations de bactériophage sont continuées pendant une quinzaine de jours au bout desquels l'examen permet de conclure à la guérison totale, qui s'est maintenue depuis trois ans.

OBSERVATION VIII

Madame Val..., 36 ans, présente un phlegmon du sac lacrymal droit, ayant débuté trois jours auparavant à la suite d'une promenade nocturne en voiture automobile découverte; cependant, depuis plusieurs mois, déjà, Madame Val. était atteinte de larmoiement et, souvent, l'œil était « collé » au réveil.

A l'examen on constate, à l'œil droit, une légère conjonctivite angulaire; la pression du sac est douloureuse, elle provoque la sortie, par les canicules lacrymaux, d'une goutte de pus jaunâtre qui est recueillie pour examen bactériologique.

On conseille des applications d'un bactériophage pneumostrepto-entéro sous forme de compresses renouvelées toutes les quatre heures.

L'examen bactériologique révèle la présence d'une flore microbienne assez abondante parmi laquelle on peut identifier du pneumocoque, du streptocoque, du cuti communis et du pneumobacille.

Après quarante huit heures de traitement, la régression de l'œdème inflammatoire est nette, toute douleur spontanée a disparu, la pression de la région du sac est encore douloureuse, le liquide qui s'écoule est citrin louche; on conseille de continuer les applications du bactériophage sur compresses et des instillations, quatre ou cinq fois par jour, de cinq gouttes de ce bactériophage.

La malade est revue une quinzaine de jours après, ne présentant plus qu'une légère sécrétion muco-purulente à la pression du sac; les instillations sont continuées pendant une nouvelle période de vingt jours; ce temps écoulé, on

fait un lavage du sac lacrymal au bactériophage polyvalent et l'on conseille la continuation des instillations.

La malade revient un mois après, et, sur ses instances, la sécrétion lacrymale ne s'étant pas tarie, un départ imminent pour les colonies étant envisagé, on procède à l'ablation du sac lacrymal, très facilement, sans aucune suite fâcheuse.

CONCLUSIONS

I. — L'emploi du bactériophage dans les infections à *Bacteriu coli* nous a donné des résultats satisfaisants; son action a été très nette, rapide, les récidives n'ont pas été observées. Nous n'avons rappelé que peu d'observations; d'autres cas ont bénéficié très probablement, nous le savons, de cette médication, nous n'avons pas cru devoir les rapporter faute de renseignements suffisants. En outre, des médecins urologues nous ont signalé, eux aussi, d'excellents résultats dans leur clientèle.

Nous pouvons relever une exception en ce qui concerne les affections à *B. pyocyanique*; dans le cas observé (applications urinaires, obs. IV), bien que les germes associés aient rapidement disparu, et la guérison clinique pratiquement obtenue, le *pyocyanique* a été retrouvé dans les urines lors d'examens ultérieurs, il semble bien avoir résisté à l'action du Bactériophage; ceci peut paraître étonnant puisque le *pyocyanique* provenant d'affections urinaires présente très souvent des plages de lyse spontanée et que, d'autre part, on connaît son pouvoir lytique diastasique étendu pour diverses bactéries, ce qui l'a fait ranger parmi les lyso-bactéries.

Avec les staphylococcies cutanées, nous avons eu de bons résultats en général, mais pour obtenir une guérison certaine, il a été quelquefois nécessaire de préparer un auto-

bactériophage; ceci confirme l'existence de véritable races adaptées de staphylocoque doré.

II. — Dans les affections oculaires, en particulier les blépharites à staphylocoque doré, les résultats obtenus ont été vraiment bons; mais dans les dacryocystites, en général, à germes associés: pneumocoques, streptocoques..., les applications locales de bactériophage, les instillations conjonctivales, les lavages même du sac avec ce bactériophage, ont donné des résultats moins rapides, parfois des échecs.

Peut-être faut-il tenir compte dans ces cas, de l'activité moindre d'un stock Bactériophage mal adapté; il eût été intéressant de pouvoir le remplacer par un auto-bactériophage; mais les tentatives faites au laboratoire en vue d'adapter un bactériophage aux germes isolés de dacryocystites ont toujours échoué.

III. — Nous devons noter que les résultats que nous signalons se rapportent à des cas où toutes les autres médications avaient pratiquement échoué.

IV. — Si nous envisageons la rapidité des résultats obtenus, nous ne pouvons l'attribuer « ipso facto » à une action lytique, car l'antivirusthérapie, employée dans des cas analogues, a pu nous donner des résultats tout aussi rapides, notamment dans la furonculose.

V. — On a remarqué qu'une immunité apparaissait à la suite de l'application locale du bactériophage; cette immunité ne peut être le fait du bactériophage lui-même qui ne peut se développer en dehors de la bactérie correspondante (on pourrait nous objecter qu'il s'agit là d'un « microbisme latent » que le bactériophage végète aux dépens des bactéries banales de la peau).

Toutefois, cette immunité paraît semblable à celle que l'on provoque par application locale d'antivirus; on l'ob-

tient d'ailleurs quand on emploie le bactériophage chauffé à 110°, donc dépourvu de tout pouvoir lytique.

Laissant de côté l'emploi du bactériophage par voies locale et sous-cutanée, dont le mécanisme d'action peut être différent, en comparant les résultats obtenus par applications d'antivirus dans des cas analogues à ceux dans lesquels nous avons employé le bactériophage, nous pouvons dire que la bactériophagothérapie locale paraît être identique à l'antivirusthérapie et par conséquent n'en être qu'une modalité.

BIBLIOGRAPHIE

- APPELMANS. — *C.R.S. Biol.*, 3 déc. 1921, T. 85, p. 1098.
- BARBOSSA. — *Brazil Medico*, 2 juillet 1923.
- BASTIN. — Le phénomène de d'Hérelle (Thèse de Lille, 1922).
- BECKERICH et HAUDUROY. — Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde (*C.R.S. Biol.*, 13 et 21 janvier 1922).
- Traitement des infections urinaires à colibacille par le bactériophage de d'Hérelle (*Bulletin Médical* n° 11, 1923).
- BESREDKA. — Etudes sur l'immunité (Masson, 1928).
- BORDET. — Immunité (Traité de physiologie normale et pathologique, Masson, 1927).
- BORDET et CINCA. — Le bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation (*C.R.S. Biol. Belge*, p. 1293, 1920).
- Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible (*C.R. Soc. Biol. Belge*, p. 1296, 1920).
- Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible (*C.R. Soc. Biol. Belge*, p. 276, 1921).
- Spécificité de l'autolyse microbienne transmissible (*C.R.S. Biol.*, p. 278, 1921).
- Autolyse microbienne et serum antilytique (*C.R.S. Biol.*, p. 280, 1921).
- BOULET. — Thèse de Montpellier, 1924.
- BRUYNOGHE et MAISIN. — Essai de thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque (*C.R.S. Biol.*, p. 1.120, 1921).
- Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (*C.R.S. Biol.*, p. 168, 1922.)
- BLUM et PEYRE. — *Bulletin Soc. Dermat. et Syph.*, 1929.
- CAMUS. — Traitement de l'otite externe furonculaire par le bactériophage (Thèse de Paris, 1926).
- DA COSTA CRUZ. — *Brazil Medico*, 2 juillet 1922.
- *C.R.S. Biol.*, p. 845; 1924.
- DAVISON. — *Am. jour. dis. child.*, 23, p. 531, juin 1922.
- DOERR. — *Klin. Wochenschr.*, 22-29 juillet 1922.
- DUMAS. — Sur la présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau (*C.R.S. Biol.*, p. 1314, 20 oct. 1920).

- ELIAVA et POZERSKI. — Sur les caractères nouveaux présentés par le bacille de Shiga ayant résisté à l'action du bactériophage d'Hérelle (C.R.S. Soc. Biol., p. 708, 23 mars 1921).
- De l'action destructive des sels de quinine sur le bactériophage de d'Hérelle (C.R.S. Biol., p. 139, 25 juin 1921).
- FISCHER. — Traitement des dermatoses staphylococciques par le bactériophage de d'Hérelle (Thèse de Paris, 1930).
- GRATIA. — La lyse transmissible du staphylocoque et ses applications thérapeutiques (*Bull. Acad. R. Méd. Belg.*, fév. 1922).
- GRATIA et JAUMAIN. — Réactions consécutives aux injections du principe lytique staphylococcique (C.R.S. Biol. Belge, 25 fév. 1922).
- GRATIA et MUTSAARS. — Action inhibitrice du sérum normal sur la lyse du staphylocoque doré par les bactériophages staphylococciques polyvalents (C.R.S. Biol., p. 943, 16 avril 1931).
- HANKIN. — *Annales Inst. Pasteur*, t. x, n° 9.
- HAUDUROY. — Le bactériophage de d'Hérelle (*Le Français*, 1925).
- La thérapeutique par le bactériophage (*Presse Méd.*, 4 février 1931).
- D'HÉRELLE. — Le Bactériophage (Masson, 1921).
- Les défenses de l'organisme (Flammariou 1923).
- Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques (C.R. Acad. Sc., t. 165, p. 373, 1917).
- Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire (C.R. Ac. Sc., t. 167, p. 970, 1918).
- Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde (C.R. Ac. Sc., t. 168, p. 631, 1919).
- Sur une épizootie de typhose aviaire. (C.R. Ac. Sc., t. 169, p. 817, 1919).
- Le processus de défense contre les bacilles intestinaux et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (C.R. Ac. Sc. t. 170, p. 72, 1920).
- Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (C.R. Soc. Biol., p. 97, 1920).
- Le microbe bactériophage agent d'immunité dans la peste et la barbone. (C.R. Acad. Sc., t. 172, p. 99, 1921).
- Le phénomène de Twort et la bactériologie (*Annales Inst. Pasteur*, n° 6, p. 616, juin 1931).
- KABESHIMA. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité des maladies infectieuses intestinales, de la nature du « microbe filtrant bactériophage » de d'Hérelle (C.R. Soc. Biol., p. 219, 1920).
- Sur un ferment d'immunité bactériolysant (C.R. Soc. Biol., p. 471, 1920).
- LISBONNE, BOULET et CARRÈRE. — Sur l'obtention du principe bac-

- tériophage au moyen d'exsudats leucocytaires « in vitro » (C.R.S. Biol., p. 340, 18 février 1922).
- LISBONNE et CARRÈRE. - Antagonisme microbien et lyse transmissible du bacille de Shiga (C.R.S. Biol., p. 569, 18 mars 1922). C.R.S. Biol. p. 1.011, t. 87, 1922.
- MOURRET. - Traitement des infections à staphylocoque par le bactériophage de d'Hérelle (Thèse de Paris 1924).
- MAISIN. - Adaptation du bactériophage (C.R. Soc. Biol., fév 1921).
- OTTO et MUNTER. - *Deut. Med. Woch.*, 29 déc. 1921.
- RAIGA. - Traitement des furoncles et anthrax par le bactériophage de d'Hérelle (*Presse Médicale*, 9 février 1929). *Presse Médicale*, 8 février 1930.
- SEIFFERT. - *Zeitchr. f. Hygien*, t. 98, p. 482, 1922.
- TWORT. - *The Lancet*, 4 décembre 1915.
- WAGON. - Le bactériophage dans les affections staphylococciques (Soc. Méd. des Praticiens, 15 février 1929).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

« Bactériothérapie locale par le
Bactériophage »,

par Henri THIBAIRENQ

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 21 mars 1935.

Le Professeur,
BOUDET

Montpellier, le 21 mars 1935,

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 28 mars 1935.

Le Recteur,
TAILLIART.

